

Universitätsspital Zürich
Institut für Hausarztmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Rosemann PhD

Arbeit unter Betreuung von Dr. med. Stefan Zechmann
und Dr. med. Stefan Neuner-Jehle MPH

Algorithmus zur Medikamentenreduktion bei polypharmazierten Patienten

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Humanmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Catrina Waldegg

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Oliver Senn MPH
Zürich 2019

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	3
2. Liste der verwendeten Abkürzungen.....	5
3. Einleitung.....	6
3.1 Theoretischer Hintergrund	6
3.1.1 Bedeutung der Multimorbidität und Polypharmazie im Hausarztsetting	6
3.1.2 Umgang mit Multimorbidität und Polypharmazie im Hausarztsetting	6
3.2 Hypothesenbildung	7
4. Material und Methoden	8
4.1 Studiendesign.....	8
4.2 Studienteilnehmer	8
4.2.1 Hausärzte	8
4.2.2 Patienten	8
4.3 Studienablauf	9
4.3.1 Randomisierung	10
4.3.2 Schulung	10
4.3.3 Intervention.....	11
4.4 Outcomes.....	12
4.4.1 Primäres Outcome	12
4.4.2 Sekundäre Outcomes	12
4.5 Datenerhebung	13
4.5.1 Anonymisierung von Patienten	13
4.5.2 Studienunterlagen	13
4.5.3 Intervention.....	14
4.5.4 Anzahl Medikamente.....	14
4.5.5 Lebensqualität und Funktionalität	15
4.5.6 Sicherheit	16
4.5.7 Zeitaufwand.....	16
4.5.8 Umgang mit unklaren Angaben	16
4.6 Statistik.....	18
4.7 Finanzierung des Projektes.....	19
5. Resultate	19
5.1 Studienpopulation	19
5.1.1 Hausärzte	19
5.1.2 Patienten	20

5.1.3	Patienten nach der Randomisierung.....	20
5.2	Primäres Outcome und Anzahl Medikamente im Verlauf der Studie.....	21
5.2.1	Primäres Outcome	21
5.2.2	Anzahl Medikamente im Verlauf der Studie (T0a - T2).....	21
5.2.3	Erstkonsultation T0 (T0a – T0b)	23
5.2.4	Zeitpunkt T1	23
5.2.5	Zeitpunkt T2	24
5.3	Sekundäre Outcomes	24
5.3.1	Verlauf der Medikationen	24
5.3.2	Verlauf der Medikamente nach Substanzgruppen.....	26
5.3.3	Lebensqualität (QoL).....	27
a.	Basierend auf VAS 0-100 EQ-5D-3L.....	27
b.	Basierend auf Likert-Skala -2 bis 2.....	29
5.3.4	Funktionalität (EQ-5D-3L)	30
5.4	Sicherheit	32
5.5	Zeitaufwand.....	33
6.	Diskussion	33
6.1	Wichtigste Resultate	33
6.2	Stärken und Limitationen der Studie	36
6.3	Unbeantwortete Fragen	37
6.4	Schlussfolgerung und Implikationen für die Praxis	37
7.	Literaturverzeichnis	39
8.	Verdankung inkl. Bestätigung der Eigenleistung.....	42
9.	Anhang.....	43
10.	Curriculum Vitae.....	53

1. Zusammenfassung

Einleitung, Fragestellung: Die steigende Lebenserwartung geht mit einer erhöhten Prävalenz von chronischen Erkrankungen (Multimorbidität) einher. Die damit verbundenen Beschwerden und Funktionseinschränkungen führen oft zu mehr Behandlungen und zur Einnahme mehrerer Medikamente (Polypharmazie). Mit jedem zusätzlichen Medikament nehmen die Wirkstoff-Interaktionen, das Risiko unerwarteter Ereignisse, Hospitalisationen, Morbidität und Mortalität zu. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss eines Algorithmus zur Medikamentenreduktion auf die Anzahl von Medikamenten über einen Zeitraum von 12 Monate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu untersuchen. Sekundäre Endpunkte dieser Studie waren die Untersuchung der Sicherheit eines solchen Vorgehens und der Einfluss auf die Lebensqualität.

Methoden: Für die hier vorliegende randomisiert-kontrollierte Studie wurden Hausärzte in der Deutschschweiz rekrutiert und in eine Interventions- und in eine Kontrollgruppe randomisiert. Die Hausärzte schlossen über einen Zeitraum von maximal 6 Monaten fortlaufend bis zu 15 über 60jährige Patienten mit mindestens fünf dauerhaft eingenommenen Medikamenten in die Studie ein. Soziodemographische Variablen, klinische Daten zu den Erkrankungen und die Patienten-Medikation wurden von den Hausärzten erhoben und mit Hilfe des Programmes SecuTrial® verwaltet. Patienten- und Hausarztcharakteristika wurden mit deskriptiver Statistik dargestellt. Gruppenvergleiche erfolgten mittels t-Test oder Chi-Quadrat-Test unter Anwendung des Statistikprogrammes R®.

Resultate: 46 teilnehmende Hausärzte rekrutierten 334 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 76.18 (SD 8.45) Jahren. 46 % der eingeschlossenen Patienten waren männlich, 88 % der Patienten lebten alleine oder gemeinsam mit Angehörigen zu Hause, 11 % lebten in einer Pflegeinstitution. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nahmen die Patienten durchschnittlich 8.05 (SD 2.49) Medikamente ein. Zwischen Interventionsgruppe (128 Patienten) und Kontrollgruppe (204 Patienten) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Patientencharakteristika. Die Anwendung des Algorithmus in der Interventionsgruppe führte zu einer signifikanten Senkung der Medikamentenanzahl im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach 6 und nach 12 Monaten war dieser signifikante

Unterschied zwischen den Gruppen nicht mehr nachweisbar. 81% der im Rahmen der Intervention gestoppten Medikamente waren nach 12 Monaten weiterhin gestoppt. Der Einsatz des Algorithmus' und die damit verbundene Medikamentenreduktion führte zu keinem Zeitpunkt der Studie zu einer signifikanten Reduktion der Lebensqualität, vermehrten Hospitalisationen oder Tod.

Schlussfolgerungen: Mit dieser Studie konnten wir die Wirksamkeit und Sicherheit des angewandten Algorithmus' nachweisen. Der Effekt auf die Anzahl Medikamente wurde durch die grosse Anzahl von Medikamentenanpassungen, welche unabhängig von der Intervention in beiden Gruppen während der 12 Monate Follow-up nachweisbar waren, neutralisiert. Dieser Umstand führte dazu, dass nach 12 Monaten bzgl. Medikamentenanzahl kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nachweisbar war. Eine wiederholte Verwendung des Algorithmus' (z.B. alle 6 Monate) könnte diesen neutralisierenden Effekt verhindern und zu einer längerfristigen Wirksamkeit des Algorithmus bei multimorbiden älteren Patienten mit Polypharmazie führen.

2. Liste der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AE	Adverse Events
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level
GPGP	Good Palliative Geriatric Practice
IG	Interventionsgruppe
ICPC-2	International Classification in Primary Care - Version 2
KHK	koronare Herzkrankheit
KG	Kontrollgruppe
MPA	medizinischer Praxisassistent
obstr.	obstruktiv
p	Signifikanzwert
PPI	ProtonenPumpenInhibitor
PRO	Patient Reported Outcome
QoL	Quality of Life (= Lebensqualität)
RCT	Randomised Controlled Trial
SAE	Severe Adverse Events
SD	Standardabweichung
SAMW	Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Tab.	Tabelle
T0	Erstkonsultation
T0a	vor der Intervention
T0b	nach der Intervention
T1	6 Monate nach der Erstkonsultation
T2	12 Monate nach der Erstkonsultation
VAS	Visuelle AnalogSkala

Zur besseren Lesbarkeit benutzt die Autorin bei allgemeinen Geschlechtsbezeichnungen ausschliesslich die männliche Form, jedoch sind Personen beider Geschlechtsgruppen darin eingeschlossen.

3. Einleitung

3.1 Theoretischer Hintergrund

3.1.1 Bedeutung der Multimorbidität und Polypharmazie im Hausarztsetting

Die steigende Lebenserwartung geht mit einer erhöhten Prävalenz von chronischen Erkrankungen (Multimorbidität; gleichzeitiges Auftreten von > 2 chronischer Erkrankungen [1]) einher. Die damit oft verbundenen Beschwerden und Funktionseinschränkungen führen zu mehr Behandlungen und sehr oft auch zur Einnahme mehrerer Medikamente (Polypharmazie; tägliche Einnahme von ≥ 5 Medikamenten) [2, 3]. Zusätzlich steigt der Bedarf an pflegerischer Unterstützung einschliesslich Spitalüberweisungen und Pflegeheimunterbringungen [4-7]. Mit jedem Medikament steigen die Wirkstoff-Interaktionen (8.6% pro Medikament) und damit das Risiko unerwarteter Ereignisse und Hospitalisationen (bis zu 30%) [8-12]. Diese gehen nicht nur mit einer erhöhten Morbidität, sondern auch mit einer erhöhten Mortalität einher [11].

Somit werden Multimorbidität und Polypharmazie mit zunehmendem Alter immer mehr zur grossen Herausforderung des Gesundheitswesens, der Hausärzte und der Patienten selbst. Im Schweizer Hausarztsetting ist etwa ein Drittel der > 60-jährigen und 38% der ≥ 80 -Jährigen von Multimorbidität davon betroffen [13]. Ausser den oben genannten Interaktionen spielt die altersbedingt veränderte Pharmakokinetik für die älteren Patientengruppen eine wichtige Rolle und verdient besondere Beachtung im Kontext von Polypharmazie.

3.1.2 Umgang mit Multimorbidität und Polypharmazie im Hausarztsetting

Bis vor wenigen Jahren lag der Fokus von Forschung und Ausbildung auf der Behandlung von einzelnen Erkrankungen. Da der Anteil multimorbider Patienten aufgrund der steigenden Lebenserwartung stetig zunimmt und es dadurch zumeist zu einer massiven Polypharmazie kommt [1], sind neue Herangehensweisen

notwendig. Es bedarf Strategien zur individualisierten medizinischen Versorgung, welche die Komplexität multimorbider Patienten berücksichtigen, und Strategien, welche ganz gezielt das Problem der Polypharmazie im Fokus haben. Hierfür wurden Instrumente zur Detektion ungeeigneter und für den Patienten potentiell gefährlicher Medikation entwickelt (Beers, Priscus Listen etc.) [14-16]. Andere Werkzeuge wählen einen individualisierten Zugang. Eines dieser Werkzeuge ist der GPGP-Algorithmus (Good Palliative Geriatric Practice) [4, 16-18]), welcher den behandelnden Arzt mittels gezielter Fragen anregt, die bisherige Medikation seines Patienten zu überdenken. In einer Studie bei Pflegeheimpatienten zeigte die Anwendung dieses Algorithmus äusserst erfolgsversprechende Resultate im Sinne einer Medikamentenreduktion, aber auch teils massiven Steigerung der Lebensqualität [4, 16-18]. Zudem konnte das Gesundheitssystem durch Senkung der Kosten entlastet werden [18]. Da der ursprüngliche für das geriatrische Setting entwickelte Algorithmus zu umfangreich und daher aus unserer Sicht in dieser Form für die Anwendung im Hausarztsetting nicht umsetzbar war, entwickelte das Studienteam eine verkürzte Form. Dieser adaptierte Algorithmus wurde in einer Pilotstudie erfolgreich auf Umsetzbarkeit und Funktionalität getestet [4, 16-18]. Ziel dieser cluster-randomisierten Interventionsstudie war es, die so adaptierte Version des GPGP-Algorithmus im hausärztlichen Setting einzusetzen und dessen Effekte über einen Zeitraum von 12 Monaten zu untersuchen.

3.2 Hypothesenbildung

Konkret wurden für die hier vorliegende Arbeit folgende Hypothesen formuliert:

Hypothese 1

Die Anzahl verschriebener Medikamente im hausärztlichen Setting kann mittels eines an den GPGP angelehnten Algorithmus langfristig (über 12 Monate) reduziert werden.

Hypothese 2

Die durch den an den GPGP angelehnten Algorithmus erzielte Reduktion der verschriebenen Medikamente führt zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität oder Patientensicherheit.

4. Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine cluster-randomisierte kontrollierte Studie (Randomisierung auf Niveau der Hausärzte) in der Nordost- und Zentralschweiz [4, 16, 19]. Die Studie erfolgte zwischen März 2015 und September 2017. Die Untersucher und der Studienleiter stellten die Durchführung der Studie gemäss der Deklaration von Helsinki sicher. Die Einverständniserklärung der Patienten zur Studienteilnahme erfolgte schriftlich. Die Studie wurde von der Kantonalen Ethikkommission Zürich bewilligt (KEK-ZH-Nr: 2014-0595).

4.2 Studienteilnehmer

4.2.1 Hausärzte

Insgesamt hat das Institut für Hausarztmedizin in drei Zyklen rund 2`400 Hausärzte (ca. 250 im Kanton Luzern, ca. 450 im Kanton St. Gallen und ca. 1`700 im Kanton Zürich) per Brief angeschrieben. Hausärzte, die an der Teilnahme interessiert waren (Rücklaufquote von ca. 2% = 46), wurden randomisiert und nahmen schlussendlich auch an den Schulungen teil.

4.2.2 Patienten

Als Studienteilnehmer kamen alle Patienten der teilnehmenden Hausärzte, welche die nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllten, in Frage.

Einschlusskriterien

Alter ≥ 60 Jahre, regelmässige Einnahme von ≥ 5 Medikamenten während ≥ 6 Monaten, gegebene Urteilsfähigkeit hinsichtlich der Studienteilnahme sowie unterschriebene Einverständniserklärung.

Ausschlusskriterien

Lebenserwartung < 12 Monate, nicht gegebene Urteilsfähigkeit, Teilnahme an der vorhergehenden Pilotstudie oder Teilnahme an einer anderen Studie zum Thema der Polypharmazie.

4.3 Studienablauf

Im Verlauf dieser Arbeit werden für die unterschiedlichen Konsultations-Zeitpunkte die hier beschriebenen Abkürzungen verwendet:

T0 = Erstkonsultation

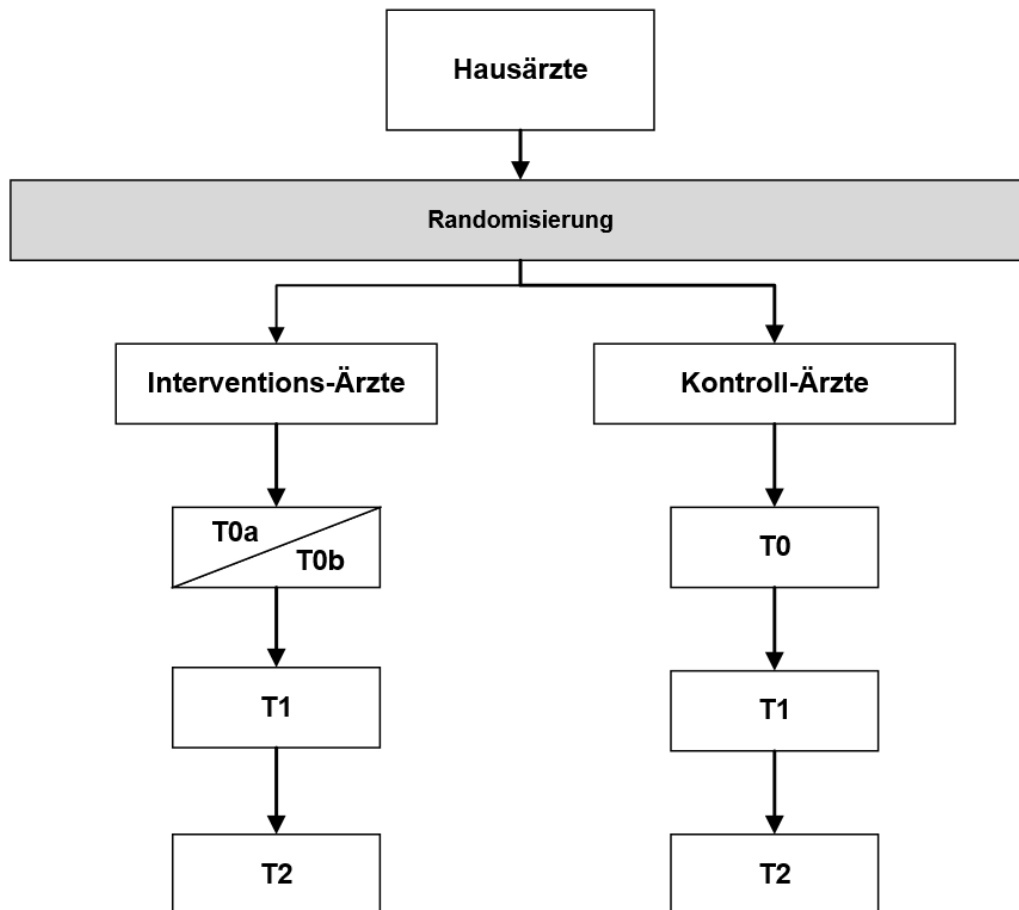
T0a = Erstkonsultation VOR der Intervention

T0b = Erstkonsultation NACH der Intervention

T1 = Konsultation 6 Monate nach der Erstkonsultation

T2 = Konsultation 12 Monate nach der Erstkonsultation

Einen Überblick über den Studienablauf gibt Abbildung 1.



T0 = Erstkonsultation; T0a = vor der Intervention, T0b = nach der Intervention

T1 = 6 Monate nach T0

T2 = 12 Monate nach T0

Abb. 1 Studienablauf

4.3.1 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte mittels eines Online-Rechners [20]. Um die gegenseitige Kontamination von Ärzten innerhalb derselben Praxis zu vermeiden, wurden die davon betroffenen Ärzte (d.h. Ärzte, die in derselben Praxis arbeiteten und sich für die Studienteilnahme gemeldet hatten) in die jeweils gleiche Gruppe (Kontroll- oder Interventionsgruppe) eingeteilt.

4.3.2 Schulung

Nach der Randomisierung erhielten die Hausärzte eine gruppenspezifische Schulung. Die Schulungen wurden zwischen April und Oktober 2015 durchgeführt

und bestanden aus zwei Teilen zu je einer Stunde. Der erste Teil informierte die teilnehmenden Hausärzte über das Thema Polypharmazie (in der Interventionsgruppe) bzw. über das Thema Multimorbidität (in der Kontrollgruppe). Im zweiten Teil wurden die Teilnehmer einerseits über die korrekte Anwendung der Protokollbogen und andererseits die Kontrollgruppe vertiefend über Multimorbidität informiert, während die Interventionsgruppe in der Anwendung des Algorithmus' geschult wurde (adaptiert nach GPGP; siehe Abbildung 2). Am Ende der Schulung erhielten alle Hausärzte die jeweiligen Unterlagen (Fragebogen für Hausärzte und Patienten) und konnten mit der Rekrutierung der Patienten beginnen.

4.3.3 Intervention

Die Intervention beim Patienten bestand aus drei Teilschritten, welche bei jedem Medikament des Patienten durchlaufen wurden:

- 1.) Anwendung des adaptierten GPGP-Algorithmus (4 kritische Fragen zu jedem einzelnen Medikament, das der Patient einnimmt):
 - Überprüfen der Indikation.
 - Überprüfen, ob der erhoffte / erwartete Nutzen die potentiellen / bereits bestehende Nebenwirkungen übertrifft.
 - Überprüfen, ob die aktuelle Dosis ohne Risiko reduziert werden kann.
 - Überprüfen, ob die aktuelle Medikation durch eine Alternative mit geringerem Risiko / Nebenwirkungen ersetzt werden kann.
- 2.) Abgabe einer Empfehlung an den Patienten für jedes einzelne Medikament, das er einnimmt:
 - a) Dosis anpassen
 - b) Alternative einsetzen
 - c) Stoppen (Details siehe Abbildung 2)
 - d) Weiterführen

3.) Diskussion und gemeinsamer Entscheid mit dem Patienten bezüglich des weiteren Vorgehens.

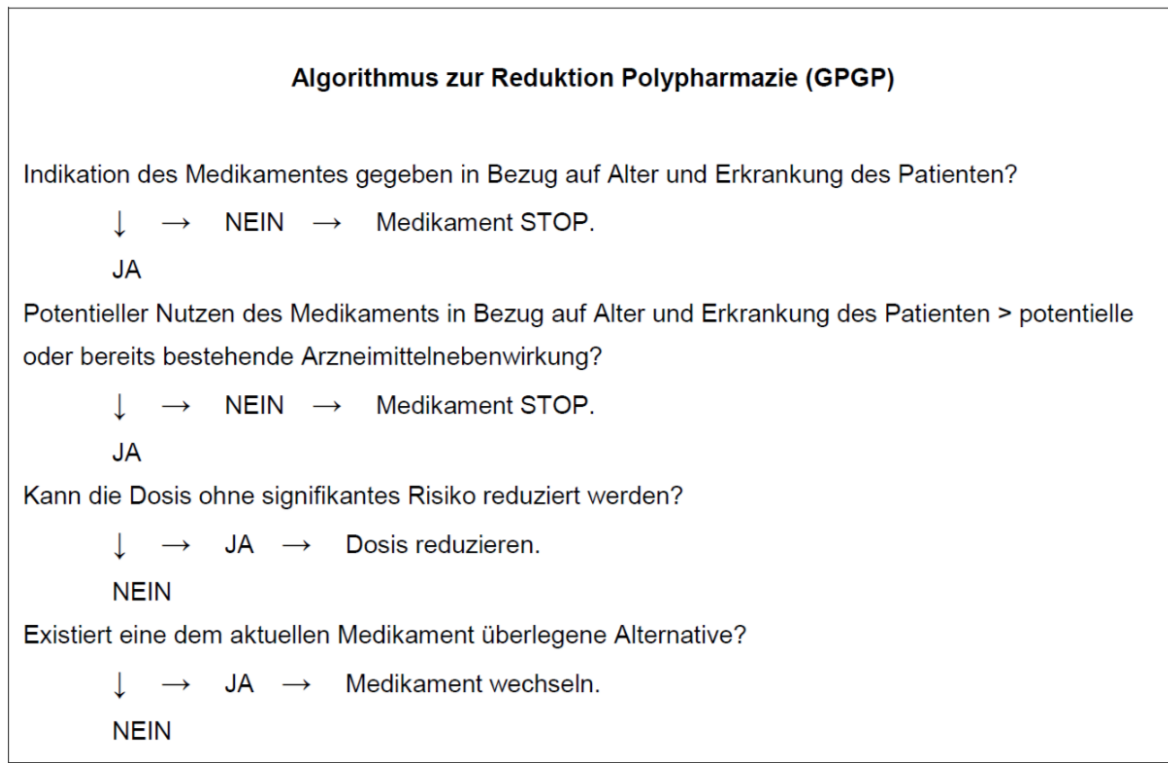


Abb. 2: Algorithmus zur Reduktion der Polypharmakotherapie (adaptiert an den GPGP [17]).

4.4 Outcomes

4.4.1 Primäres Outcome

Das primäre Outcome dieser Arbeit war die Veränderung der Anzahl Medikamente 12 Monate nach Anwendung des adaptierten GPGP Algorithmus [19]. Die Auswertung erfolgte anhand der von den Hausärzten zur Verfügung gestellten Medikamentenlisten zu den Zeitpunkten T0a und T2.

4.4.2 Sekundäre Outcomes

Sekundäre Outcomes untersuchten den Einfluss der Intervention auf den Verlauf der Lebensqualität oder Patientensicherheit sowie alle weiteren Medikamentenveränderungen im Verlauf der Studie.

In Tabelle 1 sind die sekundären Outcomes sowie die entsprechenden Messmethoden aufgeführt.

Sekundäre Outcomes	Messmethode
1. Verlauf der Medikation im Rahmen der Intervention sowie nach 6 Monaten 1.1. Verschiedene Möglichkeiten der Veränderung der Anzahl Medikamente 1.2. Verlauf der verschriebenen Medikamente nach Substanzgruppen	1. Medikationsliste 1.1. Medikationsliste zu den Zeitpunkten T0a, T0b, T1 und T2 1.2. Medikationsliste zu den Zeitpunkten T0a, T0b, T1 und T2
2. Quality of Life (QoL) (= Lebensqualität und Funktionalität)	Patientenangaben anhand des European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level (EQ-5D-3L) Fragebogens sowie einer Likert-Skala von -2 bis +2, zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2 (Details siehe unten)
3. Sicherheit der Patienten	Anzahl Ereignisse (Spitalaufenthalte, Tod) und unerwartete Adverse Events (AE)
4. Zeitaufwand der Intervention	Zeitangabe des Hausarztes oder des medizinischen Praxisassistenten (MPA)

Tab. 1: Sekundäre Outcomes und deren verwendete Messmethode

4.5 Datenerhebung

4.5.1 Anonymisierung von Patienten

Patientencharakteristika wurden durch die behandelnden Hausärzte handschriftlich auf Fragebögen, welche zum Zweck der Anonymisierung mit einem 7-stelligen Code versehen waren, dokumentiert. Der Code-Schlüssel, der den Patienten-Namen mit dem anonymisierenden Code verbindet, verblieb in der Hausarzt-Praxis und war dem Studienteam nicht bekannt.

4.5.2 Studienunterlagen

Pro Patient und Konsultation wurden den Hausärzten beider Gruppen jeweils mehrere bereits vorcodierte Fragebögen ausgehändigt (pro Hausarzt für insgesamt 15 Patienten). Auf dem vom Arzt auszufüllenden Fragebogen wurden demographische Daten der Patienten (siehe Anhang 3), deren nach Relevanz geordnete Diagnosen (siehe Anhang 3, 4, 5 und 6), deren aktuelle Medikamente mit genauen Dosis- und Einnahmeangaben (siehe Anhang 4, 5 und 6) sowie in der ersten Konsultation die Dauer der Studientätigkeiten während der Konsultation (siehe Anhang 3) festgehalten.

Die Patienten selbst erhielten bei jeder Konsultation Fragebögen und dokumentierten dort eigenhändig und ohne Einflussnahme ihres Hausarztes ihre Lebensqualität (siehe Anhang 7) sowie Beschwerden (siehe Anhang 7, 8 und 9) (Details zu den einzelnen Punkten siehe unten).

4.5.3 Intervention

Im Rahmen der Erstkonsultation wurde in der Interventionsgruppe zusätzlich die Einschätzung sowie Empfehlung des Arztes dokumentiert (z.B. ob ein aufgelistetes Medikament für eine weitere Einnahme geeignet war, bzw. welche Anpassung er empfiehlt und warum) (siehe Anhang 4). Des Weiteren wurde in dieser Gruppe der gemeinsame Entscheid der Hausärzte und Patienten über das weitere Vorgehen bei jedem einzelnen Medikament dokumentiert (vgl. Abbildung 2).

4.5.4 Anzahl Medikamente

Die Auflistung der Medikamentenangaben erfolgte durch die Hausärzte. Die Übertragung in das Datenbank Programm SecuTrial® [21] erfolgte durch medizinisch geschultes Personal des Institutes für Hausarztmedizin. Wie zu Studienbeginn definiert, wurden nur diejenigen Medikamente in die Datenbank, respektive Auswertung, aufgenommen, welche bei Swissmedic registriert waren und regelmässig eingenommen wurden. Reservemedikamente, topische Medikamente und Medikamente, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Eine Ausnahme bildeten einzelne Ophthalmologika und Rhinologika (aufgrund bekannter systemischer Wirkungen).

Während in der Praxis der Hausärzte nur 3 Konsultationen stattfanden, haben wir uns für die Auswertung entschieden, 4 Zeitpunkte darzustellen. Zu diesem Zweck wurde die Erstkonsultation in zwei Teile unterteilt: Erstens in T0a, welches die Medikamentenliste der Erstkonsultation **vor** der Anwendung des Algorithmus' darstellt und zweitens in T0b, welches die Medikamentenliste der Erstkonsultation **nach** Anwendung des Algorithmus' darstellt. Für die Analysen des primären und der sekundären Outcomes wurden in der Folge die individuellen Medikamentenlisten zu diesen 4 Zeitpunkten verwendet.

4.5.5 Lebensqualität und Funktionalität

Die Lebensqualität der Patienten wurde anhand unterschiedlicher Scores und Skalen erhoben. So wurde unter anderem der etablierte und validierte EQ-5D-3L Fragebogen verwendet [22]. Der EQ-5D-3L ist ein Patient Reported Outcome (PRO)-Instrument, das der Beurteilung der allgemeinen Lebensqualität von Patienten, unabhängig von vorliegenden Erkrankungen, dient. Er setzt sich aus einem deskriptiven Teil (siehe Anhang 8) sowie einer VAS-Skala (siehe Anhang 9) zusammen. Letztere besteht aus einer vertikalen 100 Punkte-Skala, wobei 0 Punkte den schlechtmöglichsten und 100 Punkte den bestmöglichen Gesundheitszustand beschreiben. Im deskriptiven Teil werden, um die Funktionalität der Patienten zu beurteilen [23], unten stehende fünf Dimensionen auf jeweils drei Ebenen bewertet. Der Score reicht von 0 (schlechtmöglichst) bis 10 (bestmöglich)

5 Dimensionen:

- Mobilität
- Selbstversorgung
- Allgemeine Tätigkeiten
- Schmerz / körperliche Beschwerden
- Angst / Niedergeschlagenheit

3 Level:

- Level 1: Keine Probleme
- Level 2: Einige Probleme
- Level 3: Extreme Probleme

Zusätzlich wurde die Lebensqualität auf einer Likert-Skala von -2 bis +2 (-2 = sehr schlecht bis +2 = sehr gut) erhoben (siehe Anhang 7).

Die Übertragung der durch die Patienten ausgefüllten Angaben auf den Fragebogen in das Daten-Management Programm SecuTrial® erfolgte durch eine Studienmitarbeiterin des Institutes für Hausarztmedizin.

4.5.6 Sicherheit

Wie im Studienprotokoll [19] festgelegt, waren die Hausärzte dazu verpflichtet, unerwünschte Ereignisse (Adverse Events) dem Institut für Hausarztmedizin zu melden. Adverse Events (AE) wurden folgendermassen definiert:

- Komplikation einer vorbestehenden Erkrankung (z.B. Herzinfarkt bei einem Patienten mit koronarer Herzkrankheit)
- Neu-Diagnose einer akuten Erkrankung
- Hospitalisation oder Tod

Als Schwere Adverse Events (SAE) galten lebensbedrohliche Ereignisse oder Todesfälle, von denen nicht ausgeschlossen werden konnte, dass sie auf die untersuchte Studienhandlung zurückzuführen sind.

Für den Fall eines AEs oder schweren AEs erhielten die Ärzte beider Gruppen ein eigens dafür geschaffenes Ereignisformular. Auf diesem Formular dokumentierte der Hausarzt den Vorfall und beurteilte auf einer 5-teiligen Skala, ob seiner Meinung nach ein Zusammenhang zwischen dem AE und der Studienintervention besteht. Diese Formulare sollten innerhalb von 24h nach dem Ereignis ausgefüllt und ans Institut für Hausarztmedizin gefaxt werden. Sobald die Meldung im Institut für Hausarztmedizin ankam, wurde anhand eines vordefinierten Ablaufprotokolls vorgegangen. Im Fall eines möglichen Zusammenhanges des Ereignisses und der Studienintervention wurde der konkrete Fall an das eigens dafür geschaffene Safetyboard weitergeleitet. Das Safetyboard bestand aus einem Statistiker, einem Geriater und einem Mitglied der universitären Ethikkommission.

4.5.7 Zeitaufwand

Der Zeitaufwand der Erstkonsultation T0 wurde sowohl für Ärzte als auch für MPAs dokumentiert.

4.5.8 Umgang mit unklaren Angaben

Bei fehlenden oder unklaren Angaben auf den Konsultationsbögen wurden die jeweiligen Hausärzte durch einen wissenschaftlichen Mitarbeiter kontaktiert. Wenn

nach dreimaliger Erinnerung des Hausarztes via E-Mail sowie telefonischer Kontaktierung noch immer Werte unklar waren oder fehlten, wurden diese als «missing» abgelegt und auch so ausgewertet.

Die Zuordnung der von den Hausärzten auf dem Papierprotokoll gestellten «Originaldiagnosen» in jeweils eine der prädefinierten Haupt- und Unterkategorien von Diagnosen, sowie die Ablage in der Datenbank erfolgte durch wissenschaftliche Mitarbeiter des Institutes. Falls eine «Originaldiagnose» zwei möglichen Organsystemen zugeordnet werden konnte, wurde das weitere Vorgehen jeweils im Rahmen der wöchentlichen Treffen des Studienteams diskutiert und ein gemeinsamer Konsens getroffen. Dadurch erfolgte entweder eine eindeutige Zuordnung oder die nicht eindeutig zuordnungsbaaren «Originaldiagnosen» wurden in der prädefinierten Hauptkategorie `Verschiedene` bzw. der prädefinierten Unterkategorie `nicht klassifizierbar` abgelegt. Dies betraf z.B. alle dermatologischen Diagnosen, da hierfür keine Kategorien prädefiniert wurden. Details dazu siehe Tabelle 2.

Auch bei fehlenden Einnahmeempfehlungen wurden die dokumentierenden Hausärzte kontaktiert. Aufgrund der häufigen Verschreibung von Vitamin D3-Präparaten und dem häufigen fehlen von Dosierungseinträge wurde bei diesen Präparaten eine Ausnahme gemacht (unter anderem um die teilnehmenden Hausärzte nicht über die Masse zu beanspruchen) und eine tägliche Dosis von 800 IE/d angenommen. In Fällen mit angegebener Maximaldosierung, wurde diese übernommen. Fehlende Einträge über die Anwendung des nach GPGP adaptierten Algorithmus wurden als «missing» bezeichnet.

kardiovaskulär <ol style="list-style-type: none"> 1. Koronare Herzkrankheit (KHK) 2. Art. Hypertonie / hypertensive Herzkrankheit (HK) 3. Valvuläre Herzkrankheit 4. Herzinsuffizienz 5. Chron. VHF und andere Arrhythmien 6. (generalisierte) Arteriosklerose inkl. PAVK 7. Cerebrovaskulärer Insult (CVI) 8. Art. Hypotonie
metabolisch <ol style="list-style-type: none"> 9. Diabetes mellitus 10. Hyperurikämie / Gicht 11. Dyslipidämie, morbide Adipositas 12. Hypo- / Hyperthyreose
rheumatologisch – ossär <ol style="list-style-type: none"> 13. Arthrose 14. degeneratives Vertebralesyndrom 15. entzündlich-rheumatologische Erkrankungen inkl. Fibro- / Polymyalgie

16. Osteoporose
Neuropathien, Psychopathologien, Sinnesorgane
17. Depression
18. Angsterkrankung
19. somatoforme Störungen
20. Verhaltensstörungen
21. Schwindel
22. Visusstörungen
23. Hörstörungen
24. M. Parkinson, Epilepsie, RLS
25. Migräne
Niere, Harnwege
26. Niereninsuffizienz
27. Urininkontinenz
28. Urolithiasis, Harnwegsinfekt
gastrointestinal, Leber, Gallenwege
29. chron. Gastritis / Refluxerkrankung
30. Divertikulose, -itis, Colitis
31. Hämorrhoiden
32. chron. Obstipation
33. Lebererkrankungen
34. chron. Cholezystitis / Cholezystolithiasis
Geschlechtsorgane
35. benigne Prostatahyperplasie
36. gynäkologische Erkrankungen
37. erektile Dysfunktion
Venen
38. chron. Varikosis
39. tiefe Venenthrombosen, Lungenembolie
pulmonal
40. Asthma / COPD
41. Schlaf-Apnoe-Syndrom
hämato-onkologische Erkrankungen
42. Karzinome
43. Anämien inkl. Eisen- / Vit. B12-Mangel
Verschiedene
44. Insomnie
45. chron. Müdigkeit / Fatigue
46. Tabakrauchen
47. Alkohol- / Substanzmissbrauch
48. Allergien
49. nicht klassifizierbar in 1-48

Tab. 2: Prädefinierte Haupt- und Subkategorien zur Zuordnung der durch Hausärzte angegebene «Originaldiagnosen». Adaptiert nach H. Van den Bussche et al. [24]

Hauptkategorien (in dicker Schrift), Subkategorien (in normaler Schrift)

4.6 Statistik

Die Analyse der sozio-demographischen und anderen Charakteristika der Hausärzte und Patienten erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Zur Darstellung kontinuierlicher Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen verwendet und zur

Auswertung kategorischer Daten wurden Anzahl und Prozente benutzt. Für Gruppenvergleiche der oben genannten Charakteristika zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe verwendete man den χ^2 -Test für kategorische Daten und den t-Test für kontinuierliche Daten. Als Signifikanzniveau legten wir einen zweiseitigen p-Wert von < 0.05 fest. Zur Datenanalyse wurde das Statistikprogramm R [3, 25] verwendet.

4.7 Finanzierung des Projektes

Unterstützt wurde die Studie durch das Förderprogramm «Versorgungsforschung im Gesundheitswesen», welches als gemeinsame Initiative der SAMW (Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften) und der Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung besteht.

5. Resultate

5.1 Studienpopulation

5.1.1 Hausärzte

Es konnten 46 Hausärzte für die Teilnahme an der Studie rekrutiert werden. Diese wurden in eine Interventionsgruppe ($n = 24$) und eine Kontrollgruppe ($n = 22$) randomisiert und nahmen an den jeweiligen Schulungen teil. 6 Hausärzte schieden aus der Studie aus, da sie im weiteren Verlauf keine Patienten rekrutierten. Als Gründe wurden Praxisübergabe, fehlende Zeit, in einem Fall Erkrankung sowie Fehlen von Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllen, angegeben.

Die effektiv an der Studie teilnehmenden Hausärzte verteilten sich zu 50 % ($n = 20$) in die Interventions- und zu 50 % ($n = 20$) in die Kontrollgruppe. Die Interventionsgruppe enthielt 13 (65 %) männliche Hausärzte mit einem mittleren Alter von 49.2 (SD 9.94) Jahren und durchschnittlich 13.27 (SD 10.53) Jahren an Praxiserfahrung, 7 (35 %) der Hausärzte arbeiteten in einer Einzelpraxis, 12 (60 %) waren einem Ärztenetzwerk angeschlossen. In der Kontrollgruppe fanden sich 16 (80 %) männliche Hausärzte mit einem Durchschnittsalter von 49.65 (SD 8.92) Jahren und einer durchschnittlichen Praxiserfahrung von 13.94 (SD 9.19) Jahren, 3 (12 %)

der Hausärzte arbeiteten in einer Einzelpraxis, 9 (35 %) waren einem Ärztenetzwerk angeschlossen. Für Details siehe Anhang 1 und 2.

5.1.2 Patienten

Wie bereits in der Dissertation von D. Grundmann [2017] [26] und der Studie von S. Neuner-Jehle et al. [2017] [2] beschrieben, bestand das von den Hausärzten rekrutierte Patientenkollektiv aus 334 Patienten, hatte ein Durchschnittsalter von 76.18 (SD 8.45) Jahren und 152 (46 %) waren männlich. 173 (52 %) der Patienten lebten gemeinsam mit Angehörigen zu Hause, 119 (36 %) lebten alleine zu Hause und 38 (11 %) Patienten lebten in einer Pflegeinstitution. Die 334 Patienten nahmen pro Tag im Durchschnitt 8.05 (SD 2.49) Medikamente ein. Die Schwere des Leidens an der Hauptbeschwerde wurde auf einer VAS-Skala von 1-10 mit durchschnittlich 4.18 (SD 2.50) beziffert. Für Details und weitere Patientencharakteristika siehe Anhang 1.

5.1.3 Patienten nach der Randomisierung

Die Interventionsgruppe zählte 128 Patienten mit 48 (38 %) Männern, die Kontrollgruppe bestand aus 206 Patienten, wovon 104 (50 %) männlichen Geschlechts waren. Die Patienten der Interventionsgruppe nahmen pro Tag durchschnittlich 8.02 (SD 2.51) verschiedene Medikamente ein, während die Medikamentenanzahl in der Kontrollgruppe 8.05 (SD 2.53) betrug.

In der Interventionsgruppe lebten 45 (35 %) Patienten alleine, 68 (53 %) lebten in der Familie und 15 (12 %) lebten in einer Pflegeinstitution. In der Kontrollgruppe lebten 74 (36 %) Patienten alleine, 105 (51 %) zusammen mit Angehörigen, 23 (11 %) lebten in einer Pflegeinstitution und bei 4 (2 %) fehlten die entsprechenden Daten.

Auf der EQ-5D-3L VAS Skala (0-100) gaben die Patienten der Interventionsgruppe einen Durchschnittswert von 67.1 (SD 18.11) und die Patienten der Kontrollgruppe einen Durchschnittswert von 65.0 (SD 17.71) an. Als Ausgangswert für ihre Funktionalität im Alltag anhand des EQ-5D-3L (1-3) gaben die Patienten der Interventionsgruppe einen Wert von 1.47 und die Patienten der Kontrollgruppe einen Wert von 1.50 an. Die Einschätzung der Lebensqualität anhand einer 5-teiligen

Likert-Skala (QoL; -2 bis +2) lag bei der Interventionsgruppe bei 0.92 (SD 1.88), in der Kontrollgruppe bei 0.68 (SD 1.29). Keiner der hier genannten Charakteristika der Interventionsgruppe unterschied sich nach der Randomisierung statistisch signifikant von der Kontrollgruppe. Für Details und weitere Patientencharakteristika siehe Anhang 2.

5.2 Primäres Outcome und Anzahl Medikamente im Verlauf der Studie

5.2.1 Primäres Outcome

Das primäre Outcome dieser Arbeit war die Veränderung der Anzahl Medikamente 12 Monate nach Anwendung des adaptierten GPGP Algorithmus [19].

Zwischen den Zeitpunkten T0a (Erstkonsultation) und T2 (Konsultation 12 Monate später) kam es in der Interventionsgruppe zu einer statistisch nicht signifikanten durchschnittlichen Medikamentenreduktion von 0.38 Medikamenten (p 0.06). In der Kontrollgruppe betrug die durchschnittliche Veränderung der Anzahl Medikamente 0.37 (p 0.065), der Unterschied zwischen den Gruppen nach 12 Monaten war statistisch nicht signifikant.

5.2.2 Anzahl Medikamente im Verlauf der Studie (T0a - T2)

Abbildung 3 enthält eine graphische Darstellung der mittleren Anzahl Medikamente der beiden Gruppen sowie deren Verlauf über den Zeitraum von T0a, der Erstkonsultation vor der Intervention bis T2, 12 Monate nach der Erstkonsultation.

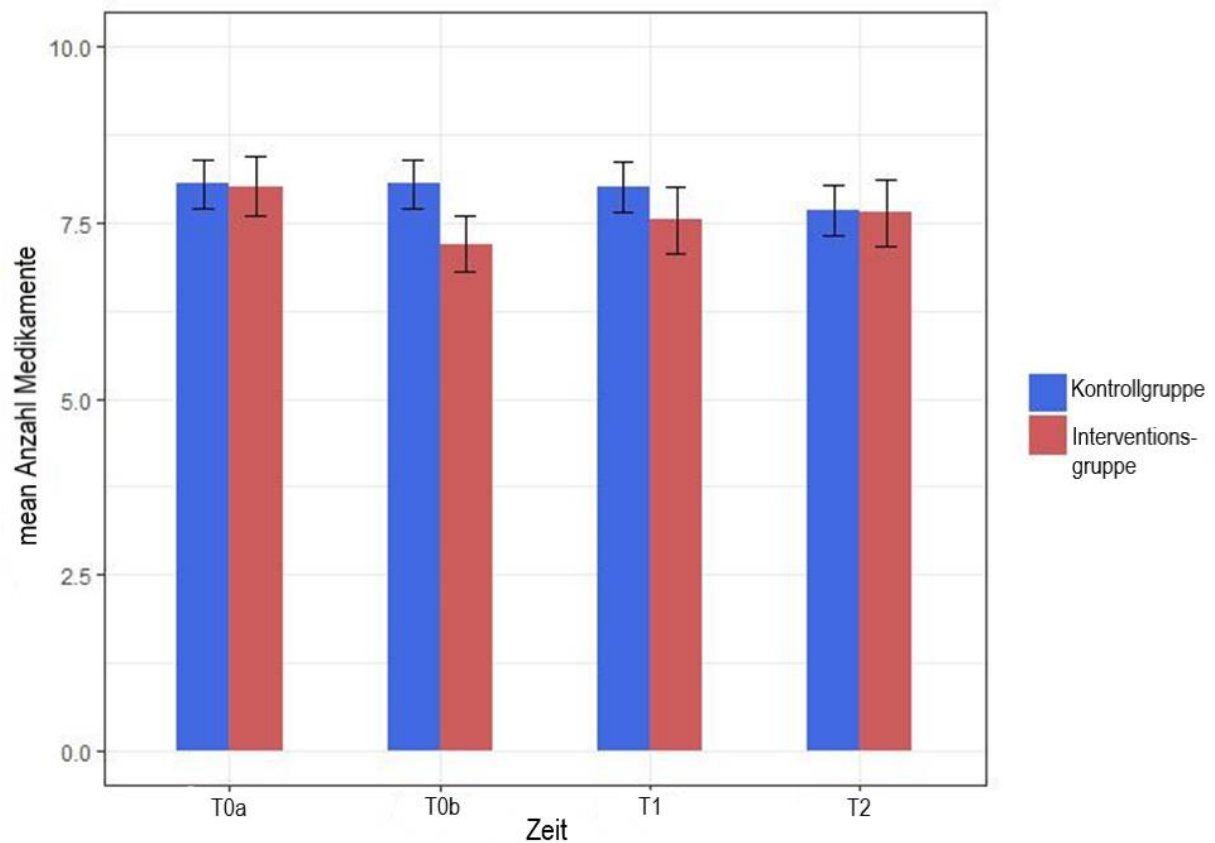


Abb. 3: Durchschnittliche Anzahl der Medikamente (SD) in beiden Gruppen zu den Zeitpunkten T0a, T0b, T1 und T2 mit 95% Konfidenzintervall

In Tabelle 3 sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen beider Untersuchungsgruppen sowie die jeweiligen Gruppenvergleiche zu allen 4 Zeitpunkten in einer Übersicht dargestellt.

Zeitpunkte	Interventionsgruppe (n = 128) - Anzahl Medikamente (mean/ SD)	Kontrollgruppe (n = 206) - Anzahl Medikamente (mean/ SD)	Gruppenvergleiche p
T0a	8.02 (SD 2.51)	8.05 (SD 2.53)	0.916
T0b	7.20 (SD 2.27)	8.05 (SD 2.53)	0.002
Vergleich (T0a-T0b)	<0.0001	-----	
T1	7.54 (SD 2.62)	8.01 (SD 2.55)	0.118
Vergleich (T0a-T1)	0.002	0.964	
T2	7.64 (SD 2.59)	7.68 (SD 2.47)	0.906
Vergleich (T0a-T2)	0.060	0.065	

Tab. 3: Verlauf der Anzahl Medikamente zu allen verschiedenen Zeitpunkten, dargestellt in Form der Mittelwerte, Standardabweichungen und des statistischen Gruppenvergleichs

5.2.3 Erstkonsultation T0 (T0a – T0b)

Wie in Abb. 3 und Tab. 3 ersichtlich, betrug die durchschnittliche Anzahl Medikamente bei der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt T0a 8.02 (SD 2.51). In der Kontrollgruppe betrug die durchschnittliche Anzahl Medikamente zum Zeitpunkt T0a 8.05 (SD 2.53). Die durchschnittliche Anzahl Medikamente in der Interventionsgruppe betrug bei T0b 7.20 (SD 2.27). In der Kontrollgruppe kam es zu keiner Veränderung. In der Interventionsgruppe erfolgte durch die Intervention (T0a-T0b) eine statistisch signifikante Reduktion der durchschnittlichen Medikamentenanzahl um 0.82 Medikamente ($p < 0.0001$). Die Medikamentenreduktion in der Interventionsgruppe führte auch zu einem statistisch signifikanten Unterschied der durchschnittliche Anzahl Medikamente im Gruppenvergleich ($p < 0.01$).

5.2.4 Zeitpunkt T1

Wie in Abb. 3 und Tab. 3 gezeigt, betrug die durchschnittliche Anzahl Medikamente zum Zeitpunkt T1 in der Interventionsgruppe 7.54 (SD 2.62) und 8.01 (SD 2.55) in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe zeigte sich eine statistisch signifikante Änderung der durchschnittlichen Anzahl Medikamente (T0a-T1) von 0.48 Medikamenten ($p < 0.01$). In der Kontrollgruppe zeigte sich eine statistisch nicht signifikante durchschnittliche Reduktion der Anzahl Medikamente (T0a-T1) um 0.04

Medikamente (p 0.964). Im Gruppenvergleich zeigte sich zum Zeitpunkt T1 kein statistisch signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Anzahl Medikamente (p 0.12).

5.2.5 Zeitpunkt T2

Wie in Abb. 3 und Tab. 2 gezeigt, betrug die durchschnittliche Anzahl Medikamente zum Zeitpunkt T2 in der Interventionsgruppe 7.64 (SD 2.59) und 7.68 (SD 2.47) in der Kontrollgruppe. Zwischen den Zeitpunkten T0a und T2 erfolgte in der Interventionsgruppe eine statistisch nicht signifikante durchschnittliche Medikamentenreduktion von 0.38 Medikamenten (p 0.06). Zwischen den Zeitpunkten T0 und T2 erfolgte in der Kontrollgruppe eine statistisch nicht signifikante durchschnittliche Medikamentenreduktion von 0.37 Medikamenten (p 0.065). Im Gruppenvergleich zeigte sich zum Zeitpunkt T1 kein statistisch signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Anzahl Medikamente (p 0.91).

5.3 Sekundäre Outcomes

5.3.1 Verlauf der Medikationen

Tabelle 4 zeigt die 15 möglichen Verläufe, welche ein Medikament aufgrund der oben genannten 4 Dokumentationszeitpunkte während der Studie nehmen konnte (die 16. Möglichkeit, bei der ein Medikament zu keinem der 4 Zeitpunkt vorkommt, wurde in der Tabelle nicht dargestellt). Die Möglichkeit, im Rahmen der Intervention ein neues Medikament zu verordnen, wurde nie benutzt; es wurden aber bisherige Medikamente durch Alternativpräparate ersetzt (dies haben wir nicht als Neuverordnung gewertet).

	T0a	T0b	T1	T2	Interventionsgruppe (n = 128)	Kontrollgruppe (n = 206)
# 1	+	+	+	+	601	1112
# 2	+	+	+	-	104	196
# 3	+	+	-	+	29	27
# 4	+	+	-	-	182	279
# 5	+	-	+	+	11	n. v.
# 6	+	-	-	+	7	n. v.
# 7	+	-	+	-	8	n. v.
# 8	+	-	-	-	77	n. v.
# 9	-	+	+	+	0	n. v.
# 10	-	+	+	-	0	n. v.
# 11	-	+	-	+	0	n. v.
# 12	-	+	-	-	0	n. v.
# 13	-	-	+	+	105	140
# 14	-	-	+	-	56	110
# 15	-	-	-	+	118	147

Tab. 4 Alle möglichen Verläufe die ein Medikament während des gesamten Studienzeitraumes T0a – T2 nehmen konnte, mit der Verteilung aller Medikamente auf die möglichen Verläufe. Grau hinterlegt sind (#5-#12) alle jene Möglichkeiten, die nur im Rahmen der Intervention (T0b), also ausschliesslich in der Interventionsgruppe, nicht aber in der Kontrollgruppe möglich waren (daher in der Kontrollgruppe mit n. v. = nicht vorhanden gekennzeichnet). Hellgrau hinterlegt (#5-#8) alle jene Fälle, in denen ein Medikament im Rahmen der Intervention gestoppt wurde. Dunkelgrau hinterlegt (#9-#12) alle Fälle, in denen ein Medikament im Rahmen der Intervention völlig neu begonnen wurde. Abkürzungen: T0a = vor Intervention, T0b = nach Intervention, T1 = nach 6 Monaten, T2 = nach 12 Monaten, + = Medikament aufgelistet, - = Medikament nicht aufgelistet., n.v. = nicht vorhanden

Unveränderte Medikamente

Während des Studienzeitraumes blieben 1112 Medikamente der Kontrollgruppe und 601 Medikamente der Interventionsgruppe unverändert.

Gestoppte Medikamente

Unter den 103 zwischen T0a und T0b gestoppten Medikamente in der Interventionsgruppe wurden 18 Medikamente wiederbegonnen: 11 Medikamente zum Zeitpunkt T1 (Verlauf #5 Tab. 4) und 7 Medikamente zum Zeitpunkt T2 (Verlauf

6 Tab. 4). Demgegenüber waren 85 der zwischen T0a und T0b gestoppten Medikamente nach 12 Monaten gestoppt: 8 Medikamente zum Zeitpunkt T0a gestoppt, zum Zeitpunkt T1 wieder begonnen und zum Zeitpunkt T2 wiederum gestoppt, und 77 Medikamente zum Zeitpunkt T0a gestoppt und während des Studienzeitraum von 12 Monaten nicht mehr begonnen.

Neu begonnene Medikamente

140 Medikamente der Kontrollgruppe und 105 Medikamenten der Interventionsgruppe wurden zum Zeitpunkt T1 neu begonnen. 110 Medikamente der Kontrollgruppe und 56 Medikamente der Interventionsgruppe wurden zum Zeitpunkt T1 neu begonnen, jedoch zum Zeitpunkt T2 wieder gestoppt. 147 Medikamente der Kontrollgruppe und 118 Medikamente der Interventionsgruppe wurden zum Zeitpunkt T2 neu begonnen.

5.3.2 Verlauf der Medikamente nach Substanzgruppen

	Vor Intervention	Nach der Intervention	Stopp durch Intervention		Wiederstart	
Kardiovaskulär	386	341	45	Antihypertensiva (40)	0	0
				Lipidstoffwechsel (5)		0
Neurologisch-analgetisch	141	125	16	Psycholeptika (10)	0	0
				Analgetika (6)		0
Antikoagulantien	112	103	9	Antithrombotika (9)	0	
Gastroenterologisch	93	80	13	PPI (7)	4	1
				Antidiarrhoika (3)		1
				Laxantien (0)		0
				Sonstige (3)		2
Endokrin	85	82	3	Antidiabetika (3)	0	
Immunsupprimierend / respiratorisch	34	30	4	Kortikosteroide (2)	6	5
				Mittel für obstruktive Atemwegserkrankungen (2)		1

Verschiedene	168	155	13	Mineralstoffe (5)	5	0
				Gynäkologisch /Urologisch (2)		2
				Antianämika (2)		0
				Muskuloskelettal (4)		3

Tab. 5 Verlauf und Veränderungen der Medikamente in der Interventionsgruppe nach Substanzgruppen. Man sieht die Gruppe, die am meisten von Stopps durch die Intervention betroffen waren, sowie die Anzahl der Medikamente, die nach dem Stopp durch die Intervention wieder begonnen wurden.

Die am häufigsten verschriebenen Medikamente der Interventionsgruppe waren aus der kardiovaskulären (n = 386), neurologisch-analgetischen (n = 141), antikoagulatorischen (n = 112), gastroenterologischen (n = 93), endokrinen (n = 85) und immunsupprimierenden / respiratorischen (n = 34) Substanzgruppe. Durch die Intervention wurden am häufigsten Medikamente der kardiovaskulären (n = 45), neurologisch-analgetischen (n = 16), gastroenterologischen (n = 13), antikoagulatorischen (n = 9), immunsupprimierenden / respiratorischen (n = 4) sowie der endokrinen Substanzgruppe (n = 3) gestoppt. Innerhalb des Studienzeitraumes (T0b-T2) wurden 6 Medikamente der immunsupprimierenden / respiratorischen und 4 Medikamente der gastroenterologischen Substanzgruppe wieder begonnen.

5.3.3 Lebensqualität (QoL)

a. Basierend auf VAS 0-100 EQ-5D-3L

In der Interventionsgruppe kam es nach 6 Monaten zu einer geringen, nicht signifikanten Reduktion der Lebensqualität, welche nach 12 Monaten jedoch wieder im Bereich des Ausgangswertes war. Die Lebensqualität in der Kontrollgruppe nahm über den gesamten Zeitraum der Studie geringgradig zu. Es zeigten sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Lebensqualität der beiden Gruppen. Abbildung 4 zeigt eine graphische Darstellung und Tabelle 6 die numerische Darstellung der QoL der beiden Gruppen sowie deren Verlauf während des Studienzeitraumes.

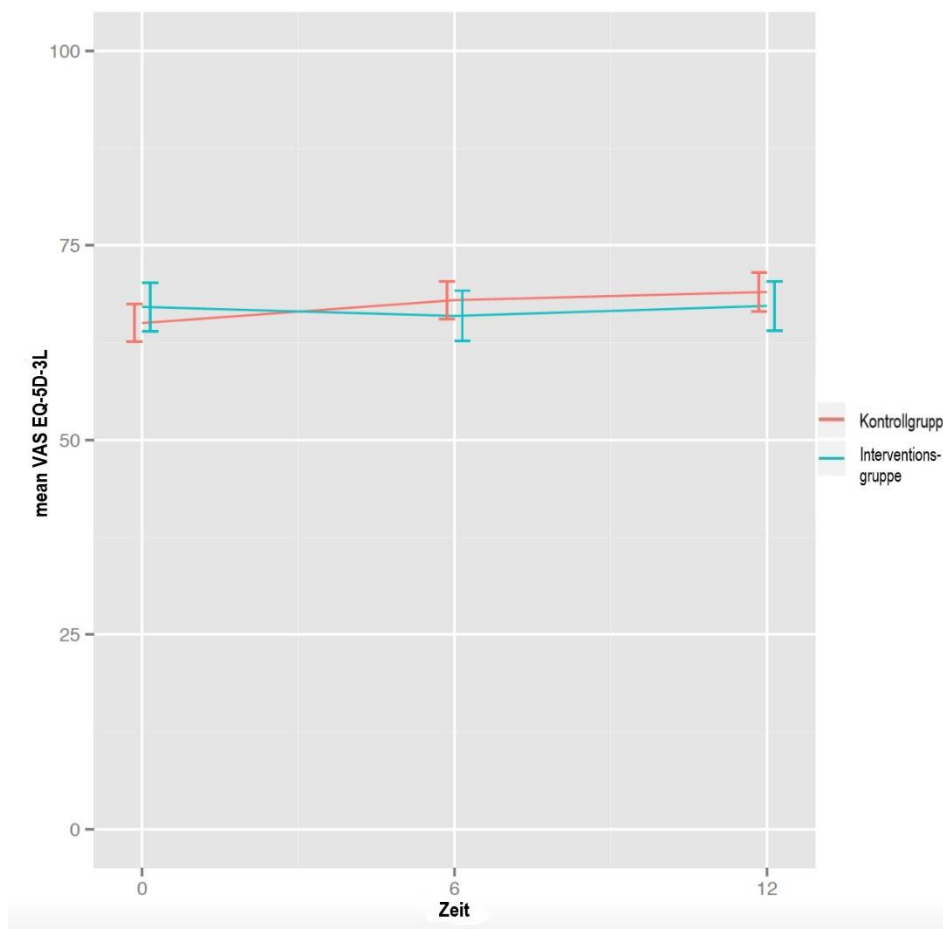


Abb. 4: Lebensqualität (VAS Skala von 0 bis 100 (0 = schlechtmöglicher und 100 = bestmöglicher Gesundheitszustand) in beiden Gruppen über den gesamten Studienzeitraum von 12 Monaten. In rot die Kontrollgruppe, in türkis die Interventionsgruppe mit den Messwerten zum Zeitpunkt von 0, 6 und 12 Monaten.

	Interventionsgruppe (n = 128)	Kontrollgruppe (n = 206)	P Gruppenvergleich
T0	67.11 (SD 18.11)	65.03 (SD 17.71)	0.38
T1	65.95 (SD 17.84)	67.97 (SD 16.99)	0.49
T2	67.24 (SD 17.13)	69.03 (SD 17.39)	0.38

Tab. 6 Darstellung der Lebensqualität (zu den 3 Messzeitpunkten (T0 = Erstkonsultation, T1 = nach 6 Monaten, T2= nach 12 Monaten). Mittelwerte, Standardabweichungen (SD) und statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen

b. Basierend auf Likert-Skala -2 bis 2

In der Interventionsgruppe kam es nach 6 Monaten zu einer geringgradigen, nicht signifikanten Reduktion der Lebensqualität, welche nach 12 Monaten wieder im Bereich des Ausgangswertes war. Die Lebensqualität in der Kontrollgruppe nahm über den gesamten Zeitraum der Studie geringgradig zu. Es zeigten sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Lebensqualität der beiden Gruppen. Abbildung 5 zeigt eine graphische Darstellung und Tabelle 7 die numerische Darstellung der QoL der beiden Untersuchungsgruppen sowie deren Verlauf während des Studienzeitraumes.

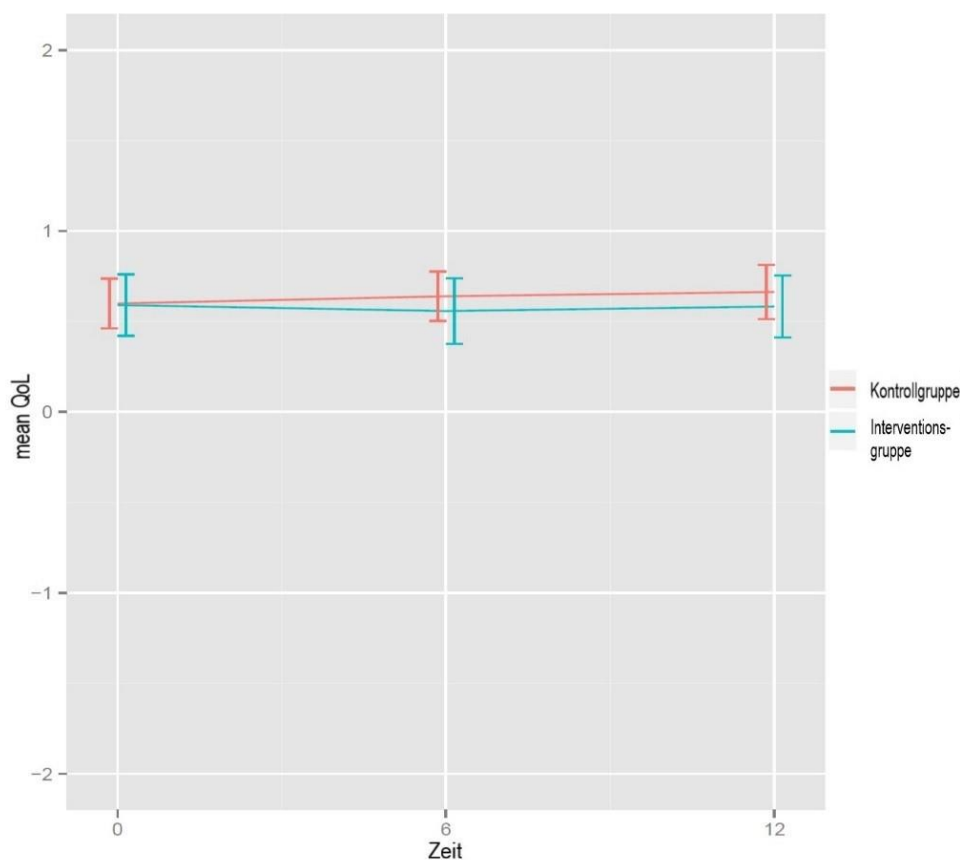


Abb. 5 Lebensqualität (Likert-Skala von -2 bis +2 (-2 = sehr schlecht bis +2 = sehr gut) in beiden Gruppen über den gesamten Studienzeitraum von 12 Monaten. In rot die Kontrollgruppe, in türkis die Interventionsgruppe mit den Messwerten zum Zeitpunkt 0, 6 und 12 Monaten.

	Interventionsgruppe (n = 128)	Kontrollgruppe (n = 206)	P Gruppenvergleich
T0	0.591 (SD 0.95)	0.600 (SD 1.00)	0.94
T1	0.558 (SD 0.99)	0.640 (SD 0.95)	0.48
T2	0.583 (SD 0.93)	0.663 (SD 1.03)	0.49

Tab. 7 Darstellung der Lebensqualität (zu den 3 Messzeitpunkten (T0 = Erstkonsultation, T1 = nach 6 Monaten, T2= nach 12 Monaten). Mittelwerte, Standardabweichungen (SD) und statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen

5.3.4 Funktionalität (EQ-5D-3L)

In beiden Gruppen kam es über den Zeitraum der Studie zu einer geringgradigen, nicht signifikanten Reduktion der funktionellen Lebensqualität. Zwischen den Gruppen zeigte sich zu keinem Zeitraum ein statistisch signifikanter Unterschied.

Abbildung 6 zeigt eine graphische und Tabelle 7 die numerische Darstellung der funktionellen Lebensqualität (EQ-5D-3L) der beiden Untersuchungsgruppen sowie deren Verlauf während des Studienzeitraumes.

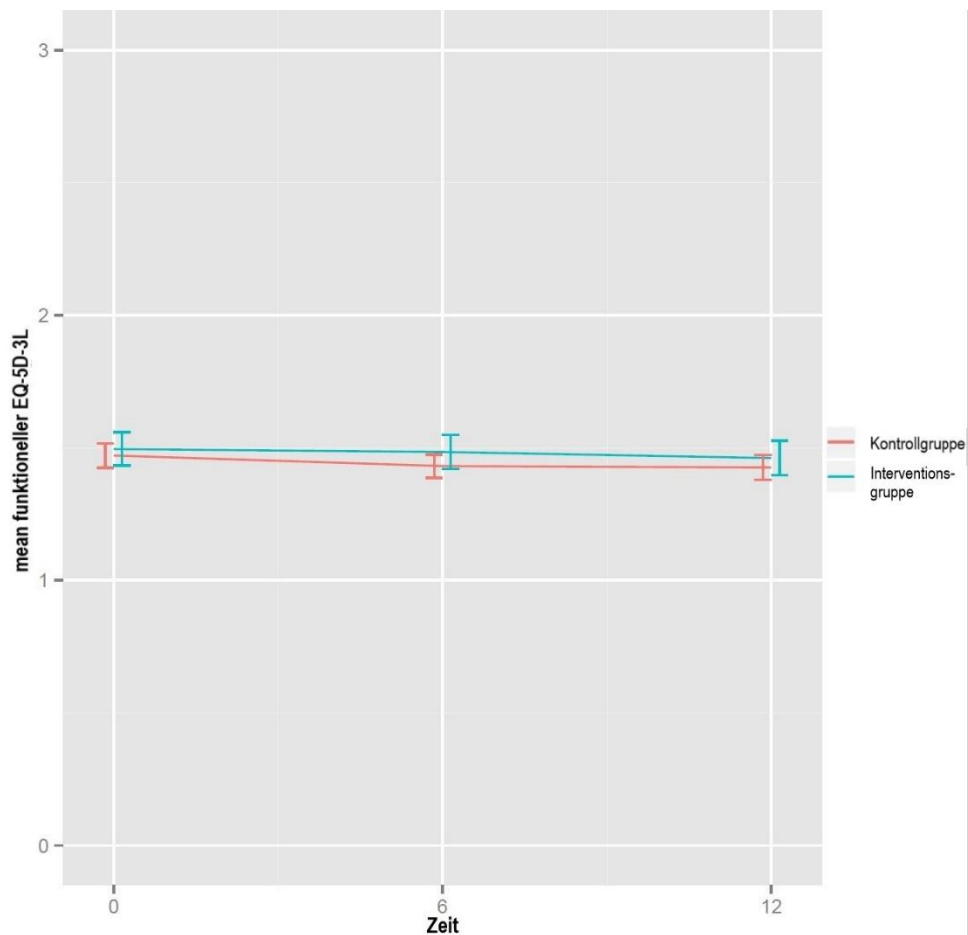


Abb. 6 Verlauf der funktionellen Lebensqualität (EQ-5D-3L, auf einer Skala von 0 bis 2 (keine / einige / schwere Probleme) beider Gruppen über den gesamten Zeitraum der Studie (12 Monate). In rot die Kontrollgruppe, in türkis die Interventionsgruppe mit den Messwerten zum Zeitpunkt 0, 6 und 12 Monaten.

	Interventionsgruppe (n = 128)	Kontrollgruppe (n = 206)	P Gruppenvergleich
T0	1.495 (SD 0.36)	1.471 (SD 0.34)	0.54
T1	1.484 (SD 0.36)	1.431 (SD 0.31)	0.18
T2	1.461 (SD 0.35)	1.426 (SD 0.33)	0.38

Tab. 8 Darstellung der funktionellen Lebensqualität (entsprechend EQ-5D-3L) zu den 3 Messzeitpunkten (T0 = Erstkonsultation, T1 = nach 6 Monaten, T2= nach 12 Monaten). Mittelwerte, Standardabweichungen (SD) und statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen

5.4 Sicherheit

In der Interventionsgruppe wurden über den gesamten Studienzeitraum 58 Ereignisse, in der Kontrollgruppe 61 Ereignisse gemeldet ($p = 0.318$). In der Interventionsgruppe wurden 43 und in der Kontrollgruppe 54 Hospitalisationen gemeldet ($p = 0.162$). 7 Patienten (5.47%) der Interventionsgruppe und 13 Patienten (6.31%) der Kontrollgruppe verstarben ($p = 0.95$). Im Gruppenvergleich kam es weder bei klinischen Ereignissen noch bei Hospitalisationen oder Tod zu einem statistisch signifikanten Unterschied. Abbildung 7 zeigt graphisch und Tabelle 9 numerisch die Anzahl klinischer Ereignisse, Hospitalisationen und Todesfälle in den beiden Gruppen.

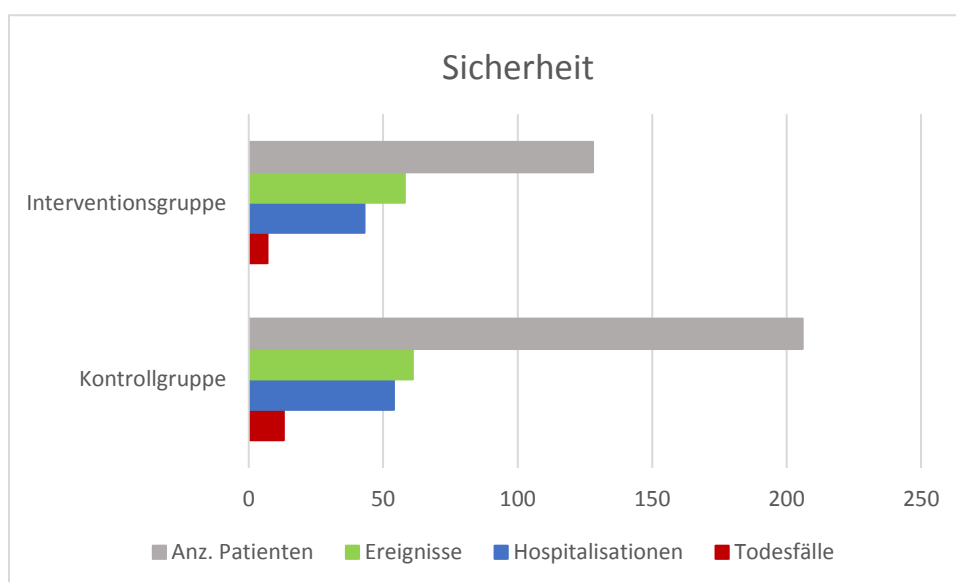


Abb. 7 Anzahl klinischer Ereignisse, Hospitalisationen und Todesfälle der beiden Gruppen über den gesamten Studienzeitraum von 12 Monaten

	Interventionsgruppe (n = 128)	Kontrollgruppe (n = 206)	Gruppenvergleich T0 – T2 (p)
Ereignisse	58 (45.31%)	61 (29.61%)	0.318
Hospitalisationen	43 (33.59%)	54 (26.21%)	0.162
Todesfälle	7 (5.47%)	13 (6.31%)	0.954

Tab. 9 Anzahl und Prozent sowie Vergleich klinischer Ereignisse, Hospitalisationen und Todesfälle in und zwischen den beiden Gruppen

5.5 Zeitaufwand

Der Zeitaufwand für die Erstkonsultation betrug in der Interventionsgruppe insgesamt 30.1 (SD 10.71) min, wobei durchschnittlich 24.9 (SD 11.3) min auf den Arzt und 10.33 (SD 5.51) min auf die MPA entfielen. In der Kontrollgruppe betrug der Zeitaufwand insgesamt 27.1 (SD 13.84) min, wobei 20.0 (SD 9.7) min auf den Arzt, und 12.0 (SD 7.17) min auf die MPA entfielen. Der Unterschied der Gesamtkonsultationszeiten zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0.066$).

6. Diskussion

6.1 Wichtigste Resultate

Die Verwendung eines einfachen, adaptierten GP-GP-Algorithmus' zeigte sich als effektiv und sicher in der Reduktion von Polypharmazie bei älteren multimorbiden Patienten. Die Medikamentenanzahl der Interventionsgruppe wurde direkt nach der Intervention (T0b) signifikant reduziert, sowohl im Vergleich der einzelnen Zeitpunkte innerhalb der Interventionsgruppe selbst als auch im Gruppenvergleich. Dieses Ergebnis hielt entgegen unserer Erwartungen nicht für 12 Monate an. Jedoch blieb ein Grossteil derjenigen Medikamente (85 von 103, 83%), welche durch die Intervention gestoppt wurden, nach 12 Monaten unverändert gestoppt (siehe Tabelle 4). In der Kontrollgruppe war im Verlauf der Studie ebenfalls eine (im Vergleich zum Ausgangswert insignifikante) Reduktion der Medikamente zu beobachten. Weder die Sicherheit noch die Lebensqualität der Patienten wurde durch die Intervention negativ beeinflusst. Mit der signifikanten Reduktion der Anzahl Medikamente der Interventionsgruppe direkt nach der Intervention (T0b) konnten wir somit die Wirksamkeit unserer Studienintervention zeigen und bereits vorhandene Studienresultate reproduzieren [4, 16].

Die oben erwähnte Persistenz der im Rahmen der Intervention durchgeführten Veränderungen/Stopps ist ein starker Indikator für die Wirksamkeit der Intervention. Garfinkel et al. hatten mit 4 von 5 persistierenden Medikamentenveränderungen nach 13 Monaten ähnliche Resultate gezeigt, während bei Dalleurs et al. nur 61%

der durchgeführten Änderungen über 12 Monaten persistierten [4, 27]. Bei Dalleurs et al. wurde die Intervention der Medikamentenreduktion im Rahmen der Spitalentlassung durchgeführt und nicht durch den betreuenden Hausarzt [27]. Das unterschiedliche Setting erklärt möglicherweise den geringeren Anteil dauerhaft gestoppter Medikamente bei Dalleurs et al. im Vergleich zu unseren Resultaten [27]. Hauptgrund für den Wiederanstieg der Gesamtanzahl an Medikamenten sind die vielen Neuverordnungen von Medikamenten in den 12 Monaten nach der Intervention, welcher am ehesten durch das hohe Alter und Multimorbidität der teilnehmenden Patienten erklärbar ist. Diese vielen Veränderungen zeigten sich sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe, was dafür spricht, dass es sich um einen populationsbedingten Effekt handelt, welcher nicht mit der Intervention an sich zusammenhängt. In einer retrospektiven Analyse der cluster-randomisierten PRIMUM Studie [28] zeigte sich passend in 98.6% der Fälle eine Medikationsänderung über einen Beobachtungszeitraum von 9 Monaten bei multimorbiden, polypharmazierten Patienten im hausärztlichen Setting. Eine Detailanalyse der Ursachen für die vielen Veränderungen war aufgrund fehlender Entscheidungs-Dokumentation durch die Hausärzte und ihre Patienten nicht möglich. (Bei der Planung der Studie wurde zugunsten der Machbarkeit im Praxis-Setting bewusst darauf verzichtet). Eine ähnliche grosse Anzahl an Medikamentenveränderung wurde auch von Lam et al. gezeigt [1]. Sie zeigten über ebenfalls 12 Monate bei durchschnittlich 4 Medikamenten pro Patient Veränderungen wobei Veränderungen Ergänzungen, Neubeginne, Unterbrechungen, Dosisanpassungen und Ersatz von Medikamenten durch andere Medikamente der gleichen Klasse beinhalteten.

Um diese Veränderungen zumindest in der Interventionsgruppe etwas genauer beurteilen zu können, analysierten wir den Verlauf der Medikamente zusätzlich nach deren Substanzgruppen (siehe Tabelle 5). Hier zeigte sich, dass vor allem Medikamente, die zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden (gynäkologische/urologische und muskulo-skelettale Präparate), nach ihrem Stopp von einem Wiederbeginn betroffen waren. Da im Rahmen dieser Studie die Möglichkeit des Wiederbeginns gestoppter Medikation von Anfang an kommuniziert wurde und die Beteiligung (Wünsche, Prioritäten) des Patienten an der Entscheidungsfindung betont wurde, überrascht dieses Ergebnis nicht.

Neben den vielen Neuverordnungen von Medikamenten in beiden Gruppen war für uns die Abnahme der Medikamentenanzahl in der Kontrollgruppe unerwartet. Wie in Abbildung 3 (Medikamentenverlauf T0a - T2) gezeigt, kam es vor allem in den zweiten 6 Monaten (nach T1) in der Kontrollgruppe zu einer Reduktion der Medikamente, welche statistisch knapp nicht signifikant war. Diese Reduktion der Medikamente in der Kontrollgruppe könnte einerseits durch eine Selektion der Studienärzte in der Kontrollgruppe erklärbar sein, welche eine erhöhte «Awareness» für die Problematik der Polypharmazie bei multimorbiden Patienten aufwiesen, andererseits hat möglicherweise die studienbedingte Vorgabe zur Dokumentation der Medikationsliste im Rahmen der Konsultationen bereits einen Effekt zur Medikationsanpassung geleistet [29, 30]. Durch dieses wiederholte “Vor-Augen-führen“ der Medikamente resultierte möglicherweise eine (vom Studiendesign nicht intendierte) Medikamentenreduktion, die dann über den Zeitraum von 12 Monaten zu einer Gesamtreduktion von Medikamenten auch in der Kontrollgruppe führte. Weder die gemeldete Anzahl Hospitalisationen/ klinische Ereignisse/ Tod, noch die durch die Patienten selbst gemachten Angaben zur Lebensqualität unterschieden sich zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie statistisch signifikant zwischen den Gruppen. Somit kann unser Algorithmus in diesem Setting als sicher beurteilt werden.

Die Werte der Lebensqualität in unserer Studie passen zu den Resultaten einer umfassenden Studie von multimorbiden Patienten in der schweizerischen Grundversorgung von Herzig et al. [31], waren jedoch tiefer als in der generellen Bevölkerung vergleichbaren Alters [32, 33]. Dieser Befund überrascht nicht, handelt es sich doch um mehrfach erkrankte Patienten mit Belastung durch ihre Krankheiten und Therapien (Krankheitslast, Behandlungslast). Ähnlich wie in vorangegangenen Studien zeigte sich auch in unserer Studie keine signifikante Reduktion der Lebensqualität durch die Intervention [34, 35].

Wie in der Pilotstudie bereits gezeigt wurde, ist die Umsetzbarkeit des adaptierten Algorithmus gegeben. Die Zeitdauer von ca. 30 min in der Interventions- und auch Kontrollgruppe mag auf den ersten Blick, vor allem im internationalen Vergleich der Konsultationsdauer, als sehr lang erscheinen. Dies ist aber zumindest teilweise durch das Studiensetting mit aufwändiger Dokumentation bedingt. Die Differenz des Zeitaufwandes zwischen den beiden Gruppen war mit 3 min gering, sodass von

keinem wesentlichen zeitlichen Zusatzaufwand ausgegangen werden muss. Eine diesbezügliche Kosten-, Nutzenrechnung ist im Rahmen dieser Studie geplant, jedoch nicht als Teil der hier vorliegenden Arbeit.

6.2 Stärken und Limitationen der Studie

Unseres Wissens ist dies die erste Studie, welche die Auswirkungen der Anwendung des GPGP-Algorithmus' über die Zeitspanne von 12 Monaten bei multimorbiden, polypharmazierten Patienten im hausärztlichen Setting untersuchte.

Eine Stärke der Studie ist die Wahl des GPGP-Algorithmus als Intervention, der bereits in anderen Studien erfolgreich auf seine Effektivität und Wirksamkeit getestet worden war.

Eine weitere Stärke unserer Studie ist, dass sie im Rahmen des ambulanten hausärztlichen Settings stattgefunden hat und die Mehrheit der Studienpatienten selbständig zu Hause lebte - dies im Gegensatz zu den meisten anderen Studien, in welchen die Probanden eine pflegerische Institution bewohnten [18, 27]. Damit sind die Resultate unserer Studie auf die ambulante Versorgung von multimorbiden, polypharmazierten Patienten grundsätzlich generalisierbar mit untenstehenden Einschränkungen.

Limitationen

In der Kontrollgruppe könnte ein «Hawthorne effect» [29, 30] aufgetreten sein, beispielsweise in der erhöhten Aufmerksamkeit der Ärzte den Patienten gegenüber, induziert durch das Bewusstsein der Studienteilnahme.

Eine Schwäche unserer Studie ist sicher der in Studien fast unvermeidliche Selektionsbias in der Ärzte-Rekrutierung: Hausärzte, welche ein höheres Interesse an der Patientenzentriertheit haben, könnten mehr an der Teilnahme an einer Studie über polypharmaziierte Patienten interessiert sein als ihre «durchschnittlichen» Kollegen. Durch eine solche Selektion wird die Generalisierbarkeit der Resultate auf die Hausärzte abgeschwächt.

Eine weitere Selektion, die sich gemäss Studiendesign nicht kontrollieren liess, war diejenige der Patienten durch die Studienärzte: Je nach erwartetem Widerstand vom

Patienten gegenüber der Intervention könnten Ärzte die Rekrutierung dieser «schwierigen» Patienten vermieden haben. Auch dieser Selektionsbias schwächt die Generalisierbarkeit der Resultate auf ambulante Patienten.

In unserem Studiendesign waren drei Messzeitpunkte während einer Periode von 12 Monaten enthalten, wodurch es anstatt zu einer kontinuierlichen Messung zu einer Serie an Querschnittsmessungen kam. Es ist anzunehmen, dass dadurch einige in der Realität stattgefundene Wechsel nicht dokumentiert wurden, wodurch unsere Resultate die gesamte Wechselanzahl zu gering einschätzen. Trotz dieser uns bekannten Limitation, decken sich unsere Ergebnisse mit denjenigen vorangegangener Studien [1, 28].

6.3 Unbeantwortete Fragen

Eine detaillierte Beurteilung darüber, wie sich der adaptierte GPGP-Algorithmus auf die potentiell ungeeignete Medikation (Potentially Inappropriate Medication, PIM; beurteilt anhand bekannter, gängiger Listen wie Beers oder Priscus) auswirkt und ob daraus eine Verbesserung der Angemessenheit der Medikation resultiert, ist Teil einer weiterführenden Untersuchung, die geplant ist, aber den Rahmen der hier publizierten Daten sprengen würde.

6.4 Schlussfolgerung und Implikationen für die Praxis

In dieser Studie konnten frühere Studienergebnisse, welche eine Medikamentenreduktion durch den GPGP-Algorithmus zeigten, im hausärztlichen Setting erfolgreich reproduziert werden. Die potentielle, längerfristige Wirkung der Intervention wird dadurch unterstrichen, dass 83% dadurch gestoppter Medikamente innerhalb der nächsten 12 Monate nicht wiederbegonnen wurden. Um eine noch langfristige Reduktion der Anzahl Medikamente zu erreichen, empfehlen wir eine erneute Anwendung des Algorithmus bereits 6 Monate nach der Erstintervention. Die Umsetzung im Praxisalltag könnte dazu beitragen, die medizinische Versorgung multimorbider Patienten weiter zu verbessern. Eine Ausweitung der Intervention (GPGP-Algorithmus) auf andere Settings wie zum Beispiel die Apotheke oder die stationäre Versorgung von multimorbiden, polypharmazierten Patienten ist ein

vielversprechendes Feld für die Forschung. Das langfristige Ziel ist dabei die optimierte Versorgung dieser Patienten entlang ihres gesamten Behandlungspfades.

7. Literaturverzeichnis

1. Lam, K.D., Y. Miao, and M.A. Steinman, *Cumulative changes in the use of long-term medications: A measure of prescribing complexity*. JAMA Internal Medicine, 2013. **173**(16): p. 1546-1547.
2. Neuner-Jehle, S., et al., *Patient-provider concordance in the perception of illness and disease: a cross-sectional study among multimorbid patients and their general practitioners in Switzerland*. Patient Prefer Adherence, 2017. **11**: p. 1451-1458.
3. May, C.R., et al., *Rethinking the patient: using Burden of Treatment Theory to understand the changing dynamics of illness*. BMC Health Serv Res, 2014. **14**: p. 281.
4. Garfinkel, D. and D. Mangin, *Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy*. Arch Intern Med, 2010. **170**(18): p. 1648-54.
5. Beers, M.H., et al., *Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities*. Ann Intern Med, 1992. **117**(8): p. 684-9.
6. Frazier, S.C., *Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review*. J Gerontol Nurs, 2005. **31**(9): p. 4-11.
7. Trygstad, T.K., et al., *Pharmacist response to alerts generated from Medicaid pharmacy claims in a long-term care setting: results from the North Carolina polypharmacy initiative*. J Manag Care Pharm, 2005. **11**(7): p. 575-83.
8. Viktil, K.K., et al., *Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems*. Br J Clin Pharmacol, 2007. **63**(2): p. 187-95.
9. Wallace, E., et al., *Managing patients with multimorbidity in primary care*. BMJ, 2015. **350**: p. h176.
10. Budnitz, D.S., et al., *Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans*. N Engl J Med, 2011. **365**(21): p. 2002-12.
11. Skoldunger, A., et al., *Impact of Inappropriate Drug Use on Hospitalizations, Mortality, and Costs in Older Persons and Persons with Dementia: Findings from the SNAC Study*. Drugs Aging, 2015. **32**(8): p. 671-8.
12. Hamilton, H.J., P.F. Gallagher, and D. O'Mahony, *Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people*. BMC Geriatr, 2009. **9**: p. 5.
13. Rizza, A., et al., *Age- and gender-related prevalence of multimorbidity in primary care: the Swiss FIRE project*. BMC Fam Pract, 2012. **13**: p. 113.

14. Barnett, K., et al., *Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study*. Lancet, 2012. **380**(9836): p. 37-43.
15. Uhlig, K., et al., *A framework for crafting clinical practice guidelines that are relevant to the care and management of people with multimorbidity*. J Gen Intern Med, 2014. **29**(4): p. 670-9.
16. Neuner-Jehle, S., T. Krones, and O. Senn, *[Systematic elimination of prescribed medicines is acceptable and feasible among polymorbid family medicine patients]*. Praxis (Bern 1994), 2014. **103**(6): p. 317-22.
17. Garfinkel, D., B. Ilhan, and G. Bahat, *Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy*. Ther Adv Drug Saf, 2015. **6**(6): p. 212-33.
18. Garfinkel, D., S. Zur-Gil, and J. Ben-Israel, *The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people*. Isr Med Assoc J, 2007. **9**(6): p. 430-4.
19. Hasler, S., et al., *Effect of a patient-centered drug review on polypharmacy in primary care patients: study protocol for a cluster-randomized controlled trial*. Trials, 2015. **16**: p. 380.
20. *randomization.com*.
21. SecuTrial® [Internet-Homepage] Erhältlich bei: <http://www.secutrial.com/>. Darauf zugegriffen am 26. März, 2018.
22. Schulenburg JGvd, C.C., Greiner W, Uber A. , *Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens*. Z Gesundheitswiss, 1998. **6**: p. 3-30.
23. EQ-5D-3L® [Internet-Homepage]. Erhältlich bei: https://www.hogrefe.ch/fileadmin/user_upload/hogrefe_ch/Downloads/Assesments_Band_2/EQ-5D_F.pdf. Darauf zugegriffen am 26. März, 2018
24. van den Bussche, H., et al., *Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany*. BMC Public Health, 2011. **11**: p. 101.
25. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
26. Grundmann, D., *Prävalenz von Diagnosen und Beschwerden aus Arzt- und Patientensicht – eine Querschnittsstudie unter multimorbiden Patienten und deren Hausärzten in der Schweiz*. 2017.

27. Dalleur, O., et al., *Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study*. *Drugs Aging*, 2014. **31**(4): p. 291-8.
28. von Buedingen, F., et al., *Changes in prescribed medicines in older patients with multimorbidity and polypharmacy in general practice*. *BMC Fam Pract*, 2018. **19**(1): p. 131.
29. Allard, J., et al., *Efficacy of a clinical medication review on the number of potentially inappropriate prescriptions prescribed for community-dwelling elderly people*. *Cmaj*, 2001. **164**(9): p. 1291-6.
30. Sedgwick, P. and N. Greenwood, *Understanding the Hawthorne effect*. *Bmj*, 2015. **351**: p. h4672.
31. N'Goran, A.A., et al., *Comparing the self-perceived quality of life of multimorbid patients and the general population using the EQ-5D-3L*. *PLoS One*, 2017. **12**(12): p. e0188499.
32. Hinz, A., et al., *The quality of life questionnaire EQ-5D-5L: psychometric properties and normative values for the general German population*. *Qual Life Res*, 2014. **23**(2): p. 443-7.
33. McCaffrey, N., et al., *Health-related quality of life measured using the EQ-5D-5L: South Australian population norms*. *Health Qual Life Outcomes*, 2016. **14**(1): p. 133.
34. Taylor, C.T., D.C. Byrd, and K. Krueger, *Improving primary care in rural Alabama with a pharmacy initiative*. *Am J Health Syst Pharm*, 2003. **60**(11): p. 1123-9.
35. Hanlon, J.T., et al., *A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy*. *Am J Med*, 1996. **100**(4): p. 428-37.

8. Verdankung inkl. Bestätigung der Eigenleistung

Ein besonderer Dank gilt allen Hausärzten und Patienten. Durch ihre Bereitschaft, an dieser Studie teilzunehmen, wurde diese Dissertation überhaupt ermöglicht.

Ganz speziell bedanken möchte ich mich bei meinen zwei Betreuungspersonen. Dr. med. Stefan Zechmann und Dr. med. Stefan Neuner-Jehle.

Gerne möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Oliver Senn für die Möglichkeit, im Rahmen der Hausarztmedizin meine Dissertation zu verfassen, bedanken. Ausserdem möchte ich dem ganzen Team des Institutes für Hausarztmedizin für ihre Unterstützung bei der Entstehung der vorliegenden Arbeit danken.

Bestätigung der Eigenleistung

Die Dissertantin hat sämtliche Codierungen der Diagnosen (nach ICPC-2) und Medikamente (ATC) durchgeführt, kontrolliert und in elektronischer Form erfasst. Die Datenauswertung und -interpretation erfolgte durch die Dissertantin mit Unterstützung durch das Studienteam. Bestimmte Analysen wie die Tabelle 4 (Darstellung der möglichen Verläufe eines Medikamentes) wurden von der Dissertantin selbständig und selbstverantwortlich erarbeitet. Die Dissertation wurde von der Autorin unter Anleitung selbständig verfasst. Ein Teil der Resultate der Dissertation wurde im Rahmen des TANHAM (Tag des akademischen Nachwuchses in der Hausarztmedizin) 2018 in Bern in Form eines Vortrages durch die Dissertantin vorgestellt.

9. Anhang

Patienten	
Anzahl Patienten (n, %)	334
männlich	152 (46 %)
Alter (mean, SD)	76.18 (8.45)
Gewicht in kg (mean, SD)	76.80 (16.06)
Blutdruck in mmHg (mean, SD)	
systolisch	137.65 (18.7)
diastolisch	75.44 (12.08)
Hämoglobin in g/dl (mean, SD)*	12.84 (1.56)
TSH in µIU/ml (mean, SD)*	2.15 (1.54)
HbA1c in % (mean, SD)*	7.30 (1.44)
Anzahl täglich eingenommener Medikamente (mean, SD)	7.8 (2.50)
Subjektive Leidenseinschätzung, VAS (mean, SD) °	4.18 (2.50)
Lebensqualität, QoL (mean, SD) §	0.77 (1.55)
Aktueller Gesundheitszustand ϕ	65.83 (17.86)
Wohnsituation (n, %)	
alleine zu Hause lebend	119 (36 %)
mit Angehörigen zu Hause lebend	173 (52 %)
in einer Pflegeinstitution lebend	38 (11 %)
Hausärzte	
Anzahl Hausärzte (n, %)	46
männlich	30 (65 %)
Alter (mean, SD)	49.42 (9.32)
Jahre der Arbeitserfahrung (mean, SD)	13.62 (9.73)
Einzelpraxis (n, %)	10 (22 %)
Praxis an Netzwerk angeschlossen (n, %)	21 (46 %)

Anhang 1 Demographische Daten der Studienpopulation (Patienten und Hausärzte) vor der Randomisierung [26]. * Hämoglobin und TSH wurden nur bei Pat. erhoben, bei welchen eine Eisen- Vitamin B12- oder Schilddrüsenhormon-Substitution aktuell war. HbA1c wurde nur bei bekanntem Diabetes Mellitus erhoben.

° Zahlenwert auf einer Skala von 0-10.

§ Zahlenwert auf einer Skala von -2 bis +2.

φ Zahlenwert auf einer Skala von 0 bis 100.

Patienten				
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl Patienten (n, %)		128	206	
männlich		48 (38 %)	104 (50 %)	
Alter (mean, SD)		76.91 (8.12)	75.73 (8.64)	0,218
Gewicht (mean, SD)		75.56 (18.94)	77.23 (14.99)	0,577
Blutdruck in mmHg (mean, SD)				
systolisch		135.62 (15.97)	138.38 (19.58)	0,371
diastolisch		76.84 (11.36)	74.94 (12.33)	0,342
Hämoglobin in g/dl (mean, SD)		12.88 (1.82)*	12.83 (1.54)*	0,954
TSH in µIU/ml (mean, SD)		2.50 (1.86)*	2.01 (1.42)*	0,488
HbA1c in % (mean, SD)		7.70 (1.74)*	7.20 (1.35)*	0,355
Anzahl täglich eingenommener Medikamente (mean, SD)		7.85 (2.61)	7.77 (2.45)	0,778
Subjektive Leidenseinschätzung, VAS (mean, SD) °		4.12 (4.28)	2.59 (2.36)	0.556
Lebensqualität, QoL (mean, SD)§		0.92 (1.88)	0.68 (1.29)	0.168
Aktueller Gesundheitszustand (mean, SD) ϕ		67.10 (18.11)	65.03 (17.71)	0.303
Wohnsituation (n, %)				
alleine zu Hause lebend		45 (35 %)	74 (36 %)	0.505
mit Angehörigen zu Hause lebend		68 (53 %)	105 (51 %)	
in einer Pflegeinstitution lebend		15 (12 %)	23 (11 %)	
Hausärzte				
Anzahl Hausärzte (n, %)		20 (43 %)	26 (57 %)	
männlich		14 (70 %)	16 (62 %)	0.713
Alter (mean, SD)		49.2 (9.94)	49.65 (8.92)	0,881
Jahre der Arbeitserfahrung (mean, SD)		13.27 (10.53)	13.94 (9.19)	0,838
Einzelpraxis (n, %)		7 (35 %)	3 (12 %)	0,274

Praxis an Netzwerk angeschlossen (n, %)	12 (60 %)	9 (35 %)	0,533
--	-----------	----------	-------

Anhang 2 Demographische Daten der Studienpopulation (Patienten und Hausärzte) nach der Randomisierung in Kontroll- und Interventionsgruppe. Testung bzgl. signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Gruppen [26]. *Hämoglobin und TSH wurden nur bei Pat. erhoben, bei welchen eine Eisen-Vitamin B12- oder Schilddrüsenhormon-Substitution aktuell war. HbA1c wurde nur bei bekanntem Diabetes Mellitus erhoben.

° Zahlenwert auf einer Skala von 0-10.

§ Zahlenwert auf einer Skala von -2 bis +2.

φ Zahlenwert auf einer Skala von 0 bis 100.

Arzt-ID.Nr:

Patienten-Monitoring bei 0, 6 und 12 Monaten

Pat-ID: Geburtsjahr:
 Geschlecht: ☐ weiblich ☐ männlich
 Patient hat Einverständnis-Erklärung unterschrieben: ☐ ja

KONSULTATION	Kons. 1 Erstkonsultation Datum:	Kons. 2 nach 6 Monaten Datum:	Kons. 3 nach 12 Monaten Datum:
MESS-PARAMETER			
inzwischen neu aufgetretenes Ereignis oder Symptom; welche/s; wann? (siehe Fussnoten 1-2)			
Wert QoL -Rating Patient -2 bis +2			
Werte EQ-5D Skala			
War / ist der Patient inzwischen hospitalisiert?		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Ärztliche Einschätzung des klinischen Verlaufes von Erkrankungen, deren Behandlung (Medikation) bei der Erstkonsultation verändert wurde:			
Erkrankung:		<input type="checkbox"/> stabil <input type="checkbox"/> Verschlechterung <input type="checkbox"/> Verbesserung	<input type="checkbox"/> stabil <input type="checkbox"/> Verschlechterung <input type="checkbox"/> Verbesserung
Erkrankung:		<input type="checkbox"/> stabil <input type="checkbox"/> Verschlechterung <input type="checkbox"/> Verbesserung	<input type="checkbox"/> stabil <input type="checkbox"/> Verschlechterung <input type="checkbox"/> Verbesserung
Erkrankung:		<input type="checkbox"/> stabil <input type="checkbox"/> Verschlechterung <input type="checkbox"/> Verbesserung	<input type="checkbox"/> stabil <input type="checkbox"/> Verschlechterung <input type="checkbox"/> Verbesserung
Erkrankung:		<input type="checkbox"/> stabil <input type="checkbox"/> Verschlechterung <input type="checkbox"/> Verbesserung	<input type="checkbox"/> stabil <input type="checkbox"/> Verschlechterung <input type="checkbox"/> Verbesserung
Messwerte:			
Gewicht			
Blutdruck			
Hb1Ac (nur bei Diabetes)			
TSH (nur bei Substitution)			
Hb (nur bei Eisen- oder Vitamin B12-Substitution)			

1) nähere Umschreibung des Ereignisses:

2) Erfolgte eine Meldung an das Safety Board?:

Anhang 3 Patienten-Monitoring zu den Zeitpunkten der Erstkonsultation, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten

[illegible]

Datum:

QoL-Rating Patient

Wie schätzen Sie Ihre aktuelle Lebensqualität ein?

-2 -1 0 +1 +2

Symptome auf der VAS (1-10) Skala

Welches sind für Sie im Moment die Hauptbeschwerden, was belastet Sie am meisten?

Wie schätzen Sie sie ein?

*keinerlei
Beschwerden*

*unerträgliche
Beschwerden*

Anhang 7 Lebensqualität auf einer Likert-Skala (-2 = sehr schlecht bis +2 = sehr gut) und Hauptbeschwerden aus Sicht der Patienten

EQ-5D-Fragen:

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen ☐
- Ich habe einige Probleme herumzugehen ☐
- Ich bin ans Bett gebunden ☐

Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen ☐
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen ☐
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ☐

Allgemeine Tätigkeiten

(z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ☐

Schmerzen/körperliche Beschwerden

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden ☐
- Ich habe mässige Schmerzen oder Beschwerden ☐
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden ☐

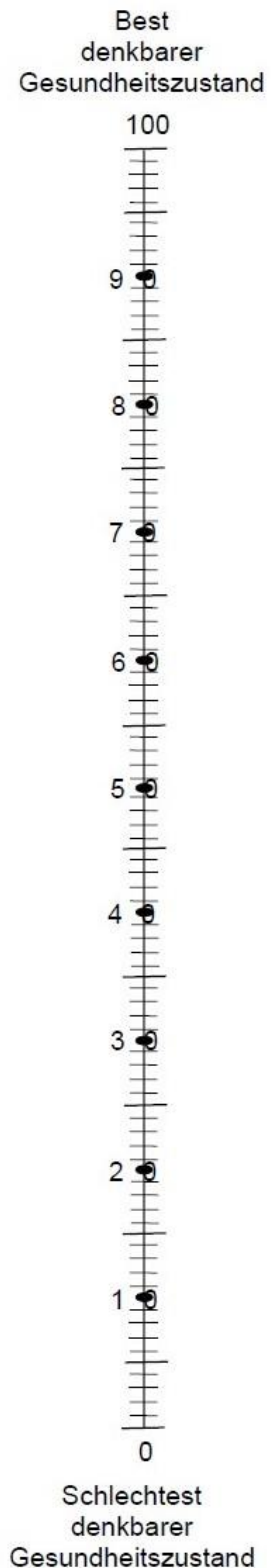
Angst/Niedergeschlagenheit

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert ☐
- Ich bin mässig ängstlich oder deprimiert ☐
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert ☐

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit 100 gekennzeichnet, der schlechteste mit 0.

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den unten stehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

**Ihr
heutiger
Gesundheitszustand**



Anhang 9 VAS-Skala (0 Punkte = der schlechtmögliche Gesundheitszustand, 100 Punkte = der bestmögliche Gesundheitszustand)

10. Curriculum Vitae

Catrina Waldegg

20.12.1990	Geboren in Savognin GR
1997-2003	Primarschule, scola primara, Savognin
2003-2005	Sekundarschule, scola secundaria, Savognin
2005-2009	Mittelschule, Bündner Kantonsschule, Chur
2009	Zweisprachige Matura (Schwerpunktfach Französisch, Ergänzungsfach Chemie), Bündner Kantonsschule, Chur
2010-2017	Studium Humanmedizin, Medizinische Fakultät, Universität Zürich, Zürich
10/2017	Eidgenössisches Examen, Universität Zürich, Zürich
2018	Assistenzärztin Innere Medizin, Seespital Horgen, Horgen
Seit 2019	Assistenzärztin Innere Medizin, Spital Affoltern, Affoltern am Albis